

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DU DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL
ET SCIENTIFIQUE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE



①1 1.604.832

BREVET D'INVENTION

- ②1 N° du procès verbal de dépôt 153.836 - Paris.
②2 Date de dépôt 5 juin 1968, à 14 h 16 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 17 avril 1972.
④6 Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 26 mai 1972 (n. 21).
⑤1 Classification internationale C 07 c//A 61 k.

⑤4 Esters acétylsalicyliques dérivés de la diphénylamine.

⑦2 Invention de :

⑦1 Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

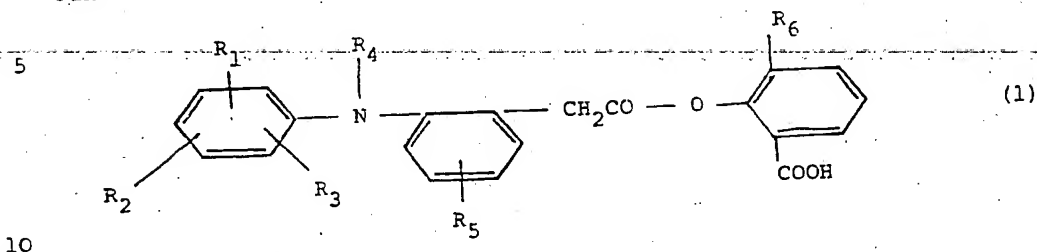
Mandataire :

③0 Priorité conventionnelle :

③2 ③3 ③1 *Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11,
§ 7, de la loi du 5 juillet 1844, modifiée par la loi du 7 avril 1902.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15°)

La présente invention a pour objet, à titre de produits industriels nouveaux les dérivés de l'acide phénylacétylsalicylique répondant à la formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent soit un hydrogène, un halogène tel que chlore ou fluor, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur.

15 R_4 représente soit de l'hydrogène, soit un radical alkyle, soit un radical aralkyle, soit un radical aryle substitué ou non, soit un radical acyle.

R_5 représente soit de l'hydrogène, soit un halogène tel que fluor ou chlore, soit un radical alkyle inférieur, soit un radical alcoxy inférieur, soit le groupe trifluorométhyle.

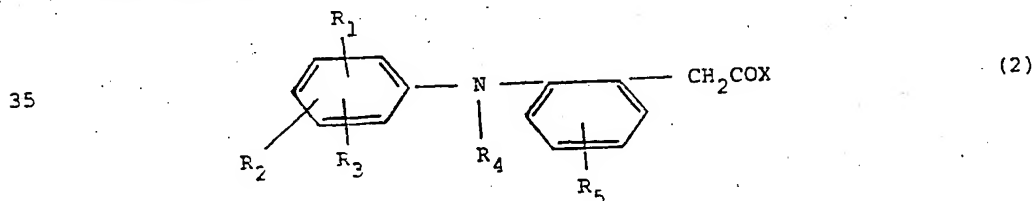
20 R_6 représente soit un hydrogène soit un radical méthyle.

Les dérivés de formule (1) présentant un caractère acide, la présente invention concerne également les sels que ces dérivés peuvent donner avec des bases minérales ou organiques.

25 Les dérivés de formule (1) possédant un azote quaternisable, la présente invention concerne également les sels de l'ammonium quaternaire qu'ils peuvent donner avec des agents appropriés.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dérivés de formule (1) et de leurs sels.

30 Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide salicylique, ou l'acide méthyl-3 salicylique, sur un dérivé de formule



40 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification mentionnée ci-dessus et X représente :

a) un chlore, la réaction étant conduite en présence d'un agent alcalin susceptible de fixer l'hydracide formé,

b) un OH, la réaction étant conduite en présence ou non d'un catalyseur d'esterification, l'eau formée étant éliminée au fur et à mesure

45

par azeotropie ou par action d'un agent deshydratant.

c) la molécule elle-même reliée par un atome d'oxygène de façon à former l'anhydride de l'acide.

La réaction utilisée est accomplie au sein d'un solvant organique approprié et généralement à la température d'ébullition du milieu réactionnel. On emploie de préférence des quantités équimoléculaires des composants.

L'intermédiaire de formule générale (2) est préparé par des moyens connus en eux-mêmes, à partir de l'acide correspondant lui-même préparé par différentes méthodes.

Les sels des dérivés de formule (1) sont préparés selon des moyens classiques, par action de la base minérale ou organique choisie sur l'un quelconque des acides de formule (1).

Les dérivés de formule générale (1) présentent d'intéressantes propriétés thérapeutiques, en particulier ils sont anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques.

Ils peuvent être utilisés sous forme libre ou sous forme de sel, de préférence sel de sodium, potassium, ammonium, calcium, dérivés de l'éthylamine et de la méthylamine.

Ils sont utiles dans la confection de médicaments destinés à l'administration par les voies orale, rectale, parentale ou locale, à des doses ou concentration permettant l'administration de 0,01 g à 1,5 g par jour.

Leur toxicité, aiguë ou chronique, étudiée comparativement à celle de l'aspirine, est inférieure ou au plus égale à celle de ce dernier produit, avec toutefois une fréquence beaucoup moins grande des effets secondaires.

Leur activité thérapeutique a été mise en évidence par l'emploi de nombreux tests :

- érythème provoqué par le rayonnement ultraviolet sur le cobaye épilé,
- oedème de la patte du rat au kaolin et à la carraphénine,
- pyrexie provoquée chez le rat par injection de levure,
- test de la plaque chauffante appliquée à la souris.

Les dérivés I, II et III ont été ainsi comparés à l'aspirine. Les résultats permettent de conclure que leur activité antiinflammatoire est nettement meilleure que celle de l'aspirine, pour une DL_{50} par voie orale supérieure et que celle de l'acide phénylacétique non esterifié par l'acide salicylique.

L'un quelconque des dérivés de formule (1) et/ou l'un de

1604832

3

leurs sels peuvent être présentés sous la forme de comprimés simples ou dragéifiés, gélules, comprimés à délitement retardé ou entérique, suppositoires, solutés buvables ou injectables, lotions, crèmes, pommades.

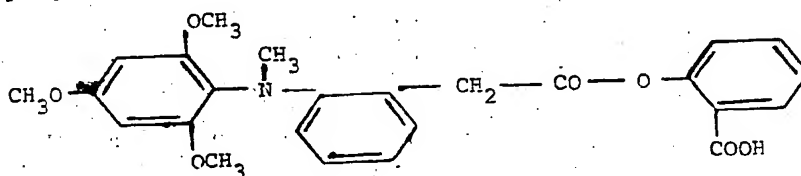
5 Les doses sont variables, en fonction du sujet et de la gravité des cas. Elles sont en général comprises entre 0,1 et 1,5 g par jour par voie orale.

La présente invention concerne les dérivés de formule (1) non à titre de médicaments ou remèdes, mais à titre de produits
10 industriels nouveaux.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1

15 Acide γ -(triméthoxy-2,4,6 N-méthylanilino)-2 phénylacétyl- salicylique



20

On introduit, dans 250 ml de toluène anhydre, 12,1 g (0,1 mole) de diméthylaniline et 13,8 g (0,1 mole) d'acide salicylique. On chauffe légèrement pour faciliter la dissolution
25 et on ajoute 34,9 g (0,1 mole) de chlorure de l'acide γ -(triméthoxy-2,4,6 N-méthylanilino)-2 phénylacétique. On chauffe : reflux sous pression réduite et on distille le solvant. Le résidu est lavé plusieurs fois, séché et recristallisé.

Selon ce procédé on peut obtenir les dérivés rassemblés
30 dans le tableau ci-dessous :

35

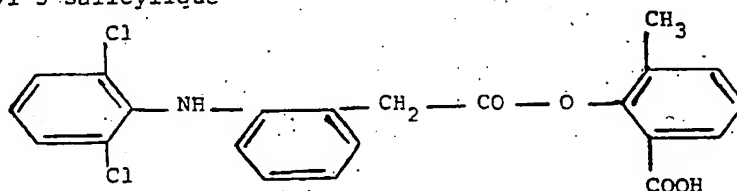
1604832

TABLEAU I

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | sel |
|----|----------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 5 | H | OCH ₃ (2) | OCH ₃ (4) | H | CH ₃ | H | OHNa |
| | Cl (2) | CH ₃ (4) | Cl (2) | H | CF ₃ | H | OHNa |
| | H | isobutyl (-4) | H | CH ₃ | H | H | méthylamine |
| | H | CH ₃ (-4) | H | H | H | CH ₃ | OHNa |
| 10 | H | -CH ₂ -CH-CH ₂ | H | CH ₂ CH ₃ | H | H | diéthyl-amine |
| | Cl (2) | Cl (4) | Cl (6) | H | H | H | OHNa |
| | H | OCH ₃ | H | H | CF ₃ | H | procaïne |
| | Cl (2) | H | Cl (6) | H | H | H | OHNa |
| | H | H | H | salicyl | H | H | OHNa |
| 15 | | | | | | | |

Exemple 2

Acide γ -(dichloro-2,6 N-éthylanilino)-2 phénylacétyl-7
 20 méthyl-3 salicylique



Ce produit est obtenu en procédant à une esterification de
 32,3 g (0,1 mole) d'acide γ -(dichloro-2,6 N-éthylanilino)-2-7
 phénylacétique par 0,1 mole (15,2 g) d'acide méthyl-3 salicylique
 30 en opérant dans le tétrahydrofurane en présence d'une petite
 quantité de pyridine et en faisant passer un courant de gaz
 chlorhydrique sec dans le milieu réactionnel.

Suivant ce procédé, on a recueilli les dérivés rassemblés
 dans le tableau II ci-après :

35

1604832

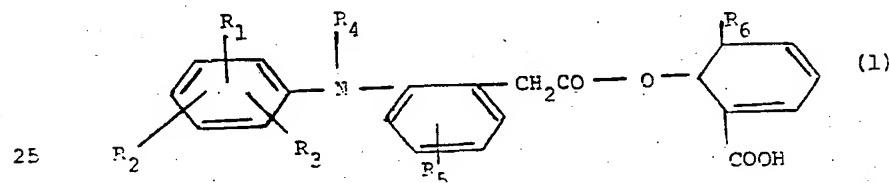
TABLEAU II

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | sel |
|----|----------------------|----------------------|----------------------|--|----------------------|-----------------|-----------------|
| 5 | H | F (4) | H | H | H | CH ₃ | OHNa |
| | CH ₃ (2) | CH ₃ (4) | CH ₃ (6) | H | CH ₃ (2) | CH ₃ | OHNa |
| | H | H | H | CH ₂ -CH ₂ CH ₃ | H | CH ₃ | triméthyl-amine |
| | H | isobutyl (4) | H | CH ₃ | H | CH ₃ | OHNa |
| 10 | H | OCH ₃ (4) | H | CH ₃ | H | CH ₃ | diéthyl-amine |
| | Cl (2) | H | Cl (6) | H | Cl (2) | H | OHNa |
| | H | H | H | H | KCF ₃ (2) | CH ₃ | OHNa |
| | OCH ₃ (2) | OCH ₃ (4) | OCH ₃ (6) | H | H | CH ₃ | OHNa |
| 15 | | | | | | | |

RESUME

La présente invention a pour objet :

- 1) A titre de produits nouveaux, les dérivés de l'acide phényl-acétyl-salicylique répondant à la formule générale :



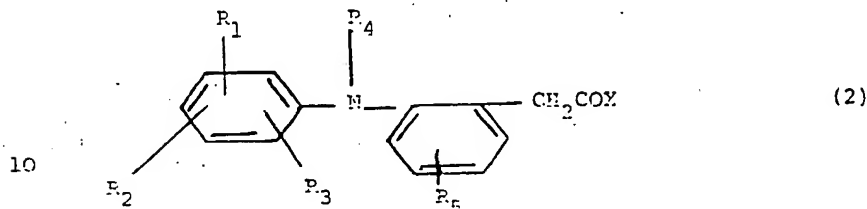
30 dans laquelle R₁, R₂ et R₃, qui peuvent être identiques ou différents, représentent soit un hydrogène, soit un halogène tel que chlore ou fluor, soit un groupe alkyle inférieur, soit un groupe alcoxy inférieur, R₄ représente soit de l'hydrogène soit un radical alkyle, soit un radical aralkyle, soit un radical aryle substitué ou non, soit un radical acyle,

35 R₅ représente soit de l'hydrogène soit un halogène tel que fluor ou chlore, soit un radical alkyle inférieur, soit un radical alcoxy inférieur, soit le groupe trifluorométhyle,

R₆ représente soit un hydrogène soit un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition acide de ces dérivés et leurs sels d'ammonium quaternaire.

2) Un procédé de préparation des dérivés de formule (1) caractérisé en ce que l'on fait agir, en quantités équimoléculaires, l'acide salicylique ou l'acide méthyl-3 salicylique sur un dérivé de formule :

5



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification mentionnée en 1) et X représente :

15 a) un chlore, la réaction est alors conduite en présence

d'un agent alcalin susceptible de fixer l'hydracide formé,

b) un hydroxyde, la réaction est alors conduite ou non en présence d'un catalyseur d'estérification, l'eau formée étant éliminée par des moyens connus en eux-mêmes,

20 c) la molécule substituée elle-même reliée par un atome d'oxygène de façon à former l'anhydride.

3) un procédé selon 2) dans lequel l'une quelconque des réactions possibles est conduite dans un solvant organique approprié à la température de reflux du milieu réactionnel, le produit recherché

25 étant isolé et purifié par des moyens classiques.

4) un procédé de préparation des sels d'addition acide des dérivés de formule (1).

5) un procédé de préparation des sels d'ammonium quaternaire des dérivés de formule (1).

30

